

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

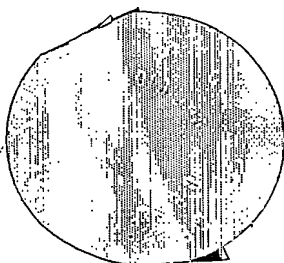
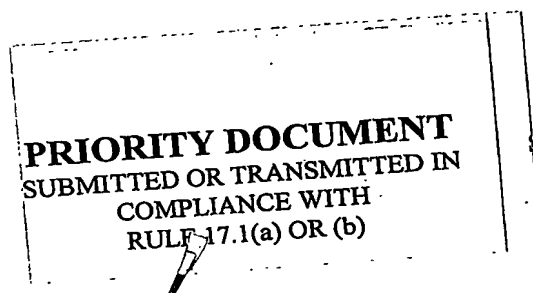
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000452.**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li..... 10 GEN. 2005



IL FUNZIONARIO
Elena Marinelli
Sig.ra E. MARINELLI

BEST AVAILABLE COPY

IL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

MI 2004 A0 00452

**A. RICHIEDENTE/I**

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	CLARIANT Life Science Molecules (Italia) Spa		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4	Viale Europa 5 - 21040 Origgio (VA)/IT		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI OXCARBAZEPINA.		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	BANFI ALDO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	BOLLINI DEBORAH
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	DI LERNIA GIANLUCA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	SERRA MAURIZIO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA

**E. CLASSE PROPOSTA.**

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. CLARIANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) SPA <i>Cristina Frisone</i>				

MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

A/ E SOTTOINDICATA/ E PERSONA/ E HA/ HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	933 B FRAIRE Cristina, 853 PISTOLESI Roberto, 300 DRAGOTTI Gianfranco, 172 MICHELOTTI Giuliano, 530 FERRONI Filippo.
	I2	DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL
	I3	GALLERIA SAN BABILA 4/C
	I4	20122 MILANO (MI)
DENOMINAZIONE STUDIO		
INDIRIZZO		
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA		
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	SI ALLEGA NO. 1 DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. AL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	2	0	10
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	0	0	0
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	NO		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			
	(LIBRE/EURO)		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	=Centosessantadue/69=	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI		
	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	09/03/2004		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. CLARIANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) SPA <i>Cristina Fraire</i>		

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 0 0 4 5 2		
C.C.I.A.A. DI	MILANO	COD.	15
IN DATA	09/03/2004	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRA RIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	TIMBRO DELL'UFFICIO	L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO	

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA: **M 2004 A 0 0 0 4 5 2**

DATA DI DEPOSITO:

09 MAR. 2004

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

CLARIANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) SPA

/IALE EUROPA 5

1040 ORIGGIO (VA)/IT

2. TITOLO

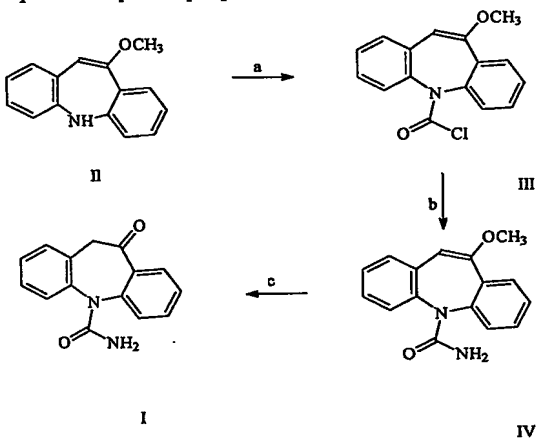
PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI OXCARBAZEPINA.

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
---------	--------	-------------	--------	-------------

F. CLASSE PROPOSTA

O. RIASSUNTO

Viene descritto un processo per la preparazione di oxcarbazepina secondo lo schema 1:



Caratterizzato dall'uso di trifosgene come agente di clorocarbonilazione nel passaggio a).

P. DISEGNO PRINCIPALE

FIRMA DEL/DEI

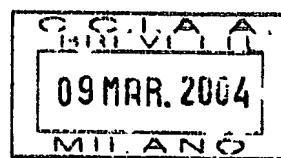
RICHIEDENTE/I

P.P. CLARIANT LIFE SCIENCE MOLECULES (ITALIA) SPA

Cristine Frain

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI OXCARBAZEPINA

Viene descritto un processo per la preparazione di oxcarbazepina secondo lo schema 1:



MI 2004 A 0 0 0 4 5 2

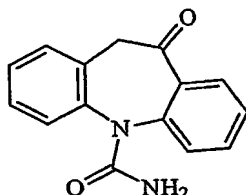
of

Descrizione dell'invenzione industriale a nome Clariant Life Science Molecules (Italia) Spa con sede in Viale Europa 5, 21040 Origgio (VA)

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per la preparazione di oxcarbazepina, particolarmente vantaggioso dal punto di vista industriale, caratterizzato dall'uso di trifosgene come agente di clorocarbonilazione.

Stato della tecnica

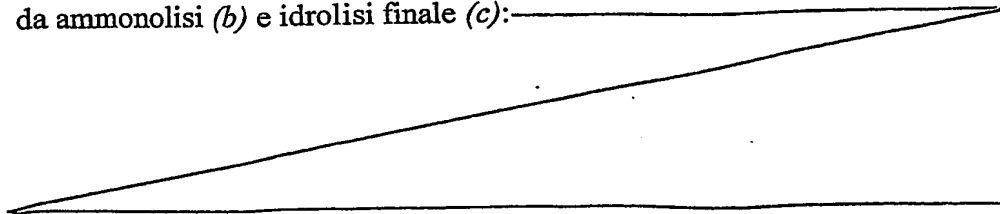
L'oxcarbazepina (Merck Index, 1996, n. 7063) di formula



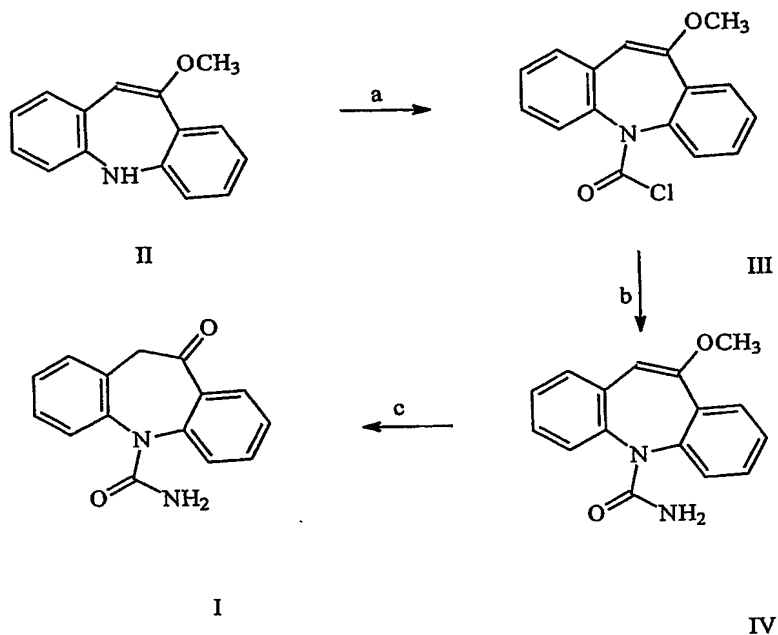
(I)

è un noto anticonvulsivante descritto per la prima volta nel brevetto tedesco DE2011087 (Ciba-Geigy).

Sono riportati in letteratura diversi processi per la preparazione di oxcarbazepina, processi che prevedono sostanzialmente l'introduzione della funzione carbossammidica sull'azoto in posizione 5 mediante carbamoilazione con cianati, ad esempio in WO01/56992, EP1302464, IT000MI0311 e WO96/21649, oppure, come illustrato nello schema 1 seguente e in US3642775 e HU63389, per clorocarbonilazione (a) seguita da ammonolisi (b) e idrolisi finale (c):



Schema 1



In particolare, US3642775 descrive una reazione di clorocarbonilazione (*a*) effettuata con fosgene, in toluene a 95°C, con una resa del 77% nel composto II dopo cristallizzazione da etanolo, e la successiva ammonolisi (*b*) con ammoniaca gassosa in etanolo, con una resa del 73% nel composto IV, calcolata anch'essa dopo cristallizzazione da etanolo (56% di resa complessiva sui due passaggi *a* e *b*).

La deprotezione finale del composto IV a dare oxcarbazepina (*c*) avviene per riscaldamento a refluxo con acido cloridrico 2N, con una resa dell'80%, dopo cristallizzazione da etanolo. Complessivamente la resa di questo processo (II --> III --> IV --> I) è pari a 45% circa.

Tuttavia l'uso di fosgene come clorocarbonilante in questa via di sintesi

CF

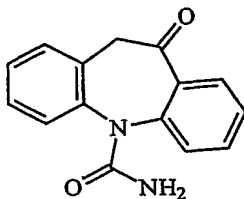
rappresenta un notevole inconveniente per la sua elevata tossicità e aggressività.

Dal riassunto del Chemical Abstracts del brevetto ungherese HU63389 risulta la stessa sequenza dello schema 1 effettuata però con difosgene in toluene a riflusso (a) successiva ammonolisi dell'intermedio III, non isolato, con ammoniaca gassosa (b) (resa dei passaggi a) e b) pari al 58,9%) e, infine, idrolisi dell'intermedio IV con HCl 2M, con una resa pari al 73,5%. In questo caso la resa globale di processo, calcolata sulla base dei valori parziali riportati nel riassunto, è pari a 43,3%.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato un processo industrialmente applicabile per la preparazione di oxcarbazepina che senza utilizzare reattivi aggressivi come il fosgene consente di ottenere il prodotto desiderato incrementando significativamente le rese complessive.

Descrizione dell'invenzione

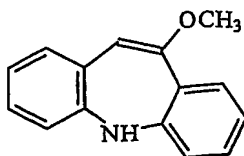
Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di oxcarbazepina di formula



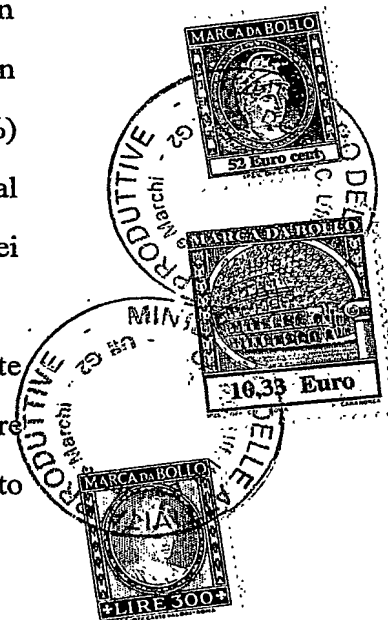
(I)

che comprende:

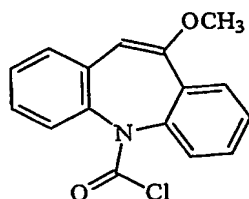
a) la reazione di clorocarbonilazione del composto di formula



(II)

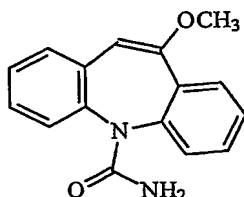


con trifosgene in presenza di una base a dare il composto di formula



(III)

b) l'ammonolisi del composto di formula III a dare il composto di formula



(IV)

e

c) l'idrolisi acida del composto di formula IV a dare oxcarbazepina I.

Questo processo può essere condotto procedendo all'isolamento e all'eventuale purificazione dei singoli intermedi di formula II e III oppure, preferibilmente, minimizzando tali procedure, ossia lavorando direttamente sul grezzo di reazione del passaggio precedente parzialmente lavorato, come esemplificato nella parte sperimentale.

Il composto di partenza di formula II del processo oggetto della presente invenzione è reperibile commercialmente.

Il passaggio a) di clorocarbonilazione viene effettuato con trifosgene in rapporto molare, rispetto al composto di formula II, preferibilmente compreso tra 0,46:1 e 0,54:1, più preferibilmente intorno a 0,5:1, in presenza di una base preferibilmente organica, più preferibilmente trietilammina, in rapporto molare rispetto al composto di formula II, compreso tra 1,4:1 e 1,6:1, preferibilmente intorno a 1,5:1.

es

Il solvente di reazione è generalmente scelto tra idrocarburi aromatici, preferibilmente toluene e la temperatura di reazione è solitamente compresa tra 90 e 110°C, preferibilmente la temperatura di inizio di gocciolamento del trifosgene è superiore a 90°C per poi arrivare alla temperatura di riflusso del toluene nel corso del gocciolamento.

Preferibilmente, completato il passaggio a), il mezzo di reazione viene sottoposto ad una minima lavorazione e il residuo grezzo, ottenuto per evaporazione, viene usato direttamente nel successivo passaggio b).

Questo passaggio di ammonolisi viene generalmente condotto con ammoniaca, preferibilmente acquosa, in un opportuno solvente, preferibilmente un alcool, più preferibilmente metanolo.

Il successivo passaggio c) di deprotezione viene effettuato preferibilmente sul concentrato proveniente direttamente dal precedente passaggio, in condizioni acide, preferibilmente per acido cloridrico, in ambiente acquoso ad un pH tra 0 e 2, preferibilmente intorno a 1 e ad una temperatura non inferiore ai 50°C, preferibilmente compresa tra 90 e 95°C.

Il prodotto finale viene purificato preferibilmente per cristallizzazione, più preferibilmente per cristallizzazione da dimetilacetammide/metanolo.

La resa globale del presente processo è generalmente intorno a 80%, ossia notevolmente superiore alle rese dei processi analoghi descritti nell'arte.

Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione, senza tuttavia limitarla, riportiamo ora i seguenti esempi.

Parte sperimentale

Esempio 1

Preparazione della 10-metossi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbossammide

28

(IV)

In un pallone si caricano 100g (0,4479 moli) di 10-metossi-5H-dibenz[b,f]azepina (II), si sospende aggiungendo 500 ml di toluene, si aggiungono 67,2g (0,6641moli) di trietilammina e si scalda a 90°C. Si gocciola quindi una soluzione costituita da 66g di trifosgene (0,2224moli) in 150ml di toluene in 40 minuti, durante i quali si lascia salire la temperatura a 110°C.

Terminato il gocciolamento da controllo HPLC la reazione risulta terminata. Si raffredda a 80°C e quindi si gocciolano 300 ml di acqua. A fine gocciolamento la temperatura interna della miscela è di 60-65°C. Si separano le fasi ad una temperatura non inferiore a 30-35°C e si elimina la fase acquosa.

La fase organica viene portata a residuo sotto vuoto a 40°C circa e quindi ripresa con 125 ml di metanolo. Si evapora sotto vuoto a 40°C e si riprende nuovamente il residuo con 500 ml di metanolo.

Si scalda la soluzione a 50°C e, nella soluzione omogenea, si gocciolano 300 ml di ammoniacca acquosa al 28% (2,11 moli) e si lascia in agitazione a 50°C per 1 ora . Da controllo HPLC, dopo un'ora la reazione è terminata e si distilla parzialmente il solvente a 40°C sotto vuoto fino ad un volume residuo di circa 400 ml. La soluzione a 25°C si intorbida per precipitazione di 10-metossi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbossammide (IV), e la sospensione così formata viene utilizzata tal quale nel passaggio successivo.

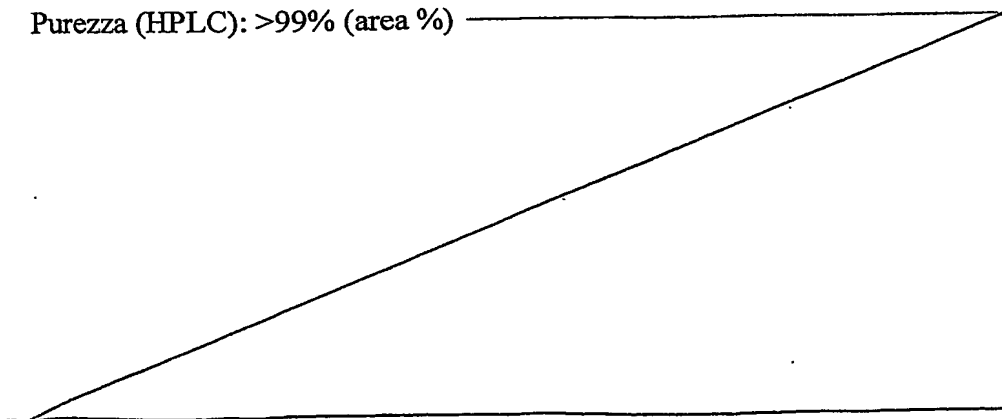
Esempio 2Preparazione della oxcarbazepina (I)

Nel pallone contenente la sospensione di 10-metossi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbossammide (IV) dall'esempio 1, si aggiungono 600 ml di acqua e si gocciolano 12 g circa di HCl al 37% fino a pH=1. Si lascia la sospensione sotto agitazione a circa 95°C per 4 ore.

Si raffredda a 25°C e si gocciolano circa 14 g di NaOH al 30% per portare il pH da 1,0 a 7,0-7,5. La sospensione di reazione viene filtrata a 25°C e il pannello viene lavato due volte con acqua (2 x 100 ml), eliminando poi le acque di filtrazione e di lavaggio. Il pannello viene lavato tre volte con metanolo (3 x 100 ml) a 12-14°C e i lavaggi sono poi eliminati. Il pannello umido (160-170g) viene sospeso in dimetilacetammide (400 ml) scaldando a 110°C fino a dissoluzione del solido. Si filtra ad una temperatura non inferiore a 80°C (temperatura di inizio ricristallizzazione). Si raffredda il filtrato a 60°C, poi si aggiungono alla sospensione 400 ml di metanolo e si raffredda prima a 25°C poi a 0-5°C. Dopo 1 ora a 0-5°C si lava il pannello con 150 ml di metanolo a 12-14°C e si elimina la fase metanolica di lavaggio. Si essicca il pannello sotto vuoto a 40°C per 6 ore.

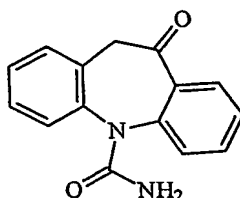
Peso: 80g circa; Resa: 70 % (molare), 80% (p/p).

Purezza (HPLC): >99% (area %)



RIVENDICAZIONI

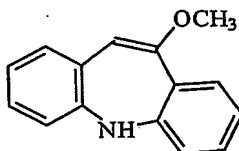
1. Un processo per la preparazione di oxcarbazepina di formula



(I)

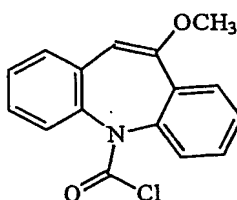
che comprende:

- a) la reazione di clorocarbonilazione del composto di formula



(II)

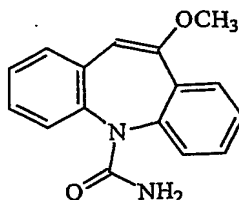
con trifosgene in presenza di una base a dare il composto di formula



(III)

2. Il processo secondo la rivendicazione 1 che comprende ulteriormente:

- b) l'ammonolisi del composto di formula III, a dare il composto di formula



(IV)

c) l'idrolisi acida del composto di formula IV a dare oxcarbazepina I.

3. Il processo secondo le rivendicazioni 1 o 2 in cui detta reazione di clorocarbonilazione a) viene effettuata con trifosgene in rapporto molare, rispetto al composto di formula II, compreso tra 0,46:1 e 0,54:1, più preferibilmente intorno a 0,5:1.

4. Il processo secondo le rivendicazioni da 1 a 3 in cui detta reazione di clorocarbonilazione a) viene effettuata impiegando trietilammina, come base, in rapporto molare rispetto al composto di formula II, compreso tra 1,4:1 e 1,6:1, preferibilmente intorno a 1,5:1.

5. Il processo secondo le rivendicazioni da 1 a 4 in cui detta reazione di clorocarbonilazione a) viene effettuata in toluene e ad una temperatura compresa tra 90 e 110°C.

6. Il processo secondo le rivendicazioni da 2 a 5 in cui l'ammonolisi b) viene condotta con ammoniaca acquosa in metanolo.

7. Il processo secondo le rivendicazioni da 2 a 6 in cui la deprotezione c) viene effettuata con acido cloridrico in ambiente acquoso ad un pH intorno a 1 e ad una temperatura compresa tra 90 e 95°C.

Il Mandatario

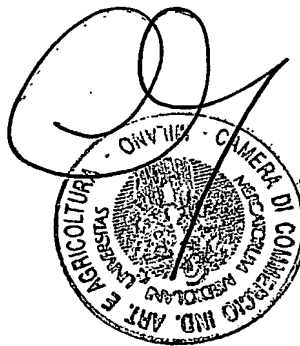
Dr.ssa Cristina Fraire

Della società Dragotti & Associati Srl

(Iscr. Albo No. 933B)

CF/ac

Cristina Fraire



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.